## Hypertension:

نبـــدأ بقي في موضـــوع جديد مهـــم أوي, لو بتكلم عـــلي الامتحانات فهـــو مهم ولـــو بتكلم عن الطـــب فهو بردو مهـــم جدا جدا, ولو ســـألت صحابك في ســـنة ســـاتة هيقولولـــك انهم بيعانـــوا دايما لما ييجـــوا يذاكـــروا أدوية الـ hypertension, عايزيـــن نقلل المعانـــاة دي, لو انت عارف الـــفكرة in general هتقدر لوحدك تســـتنتج أدوية الـhypertension.

بس مبدئيا كـــده قبل ما أتكلـــم عن drugs عايزيـــن نعرف يعنى ايـــه hypertension وايـــه الـstages ومشاكله وكده.

## امتى أقول الشخص ده عنده hypertension؟

لـــو الضغط بتاعـــه فيـــه sustained elevation of systemic arterial blood pressure بداية من 140 systolic و90 diastolic.

يعنى بداية من الرقم ده فما فوق أقول عليه hypertensive.

هـــي الأرقام كل شـــوية بتتغـــير فممكن تلاقي أرقـــام مختلفة في الكتـــب التانية, بـــس كتاب النظـــري بتاعنا كاتب كده, ان الـhypertensive patient هيبقي ضغطه باستمرار 140/90 أو أكتر من كده.

يعنى مش أول ماتقيســـله الضغـــط وتلاقيه عالي كـــده تقوله انـــت hypertensive, لأ تقوله تعـــالي مرة تانية بكـــرة أو بعد أســـبوع أو أي وقـــت تانى, لو لقيـــت الضغط عـــالي في المرة التانيـــة يبقي هـــو hypertensive patient.

يبقـــي كـــده لازم ع الأقـــل أقيســـله الضغـــط مرتـــين at least 2 separate occasions, مش أقيســـله الضغط وبعد 10 دقايق أقيسه تانى, لأ أقوله الزيارة الجاية ان شاء الله.

## Etiology of hypertension:

يمكن نكون سمعنا عنه قبل كده, عندي نوعين:

### 1. Primary (essential) hypertension:

مشـــهور جدا جدا وكلكم عارفـــين ان primary يعنى idiopathic, يعنى ملوش ســـبب وســـاعات بيســـموه essential hypertension, وده بيمثـــل 90% مـــن مـــرضي الضغط, ضغطهم بيبقي عالي بدون ســـبب, في الباطنة هتسمع نظريات كتير أوي, كلها حاجات نظرية, وده علاجه الوحيد بيكون drugs.

### 2. Secondary hypertension:

يعنـــى فيه حاجة جابـــت الضغـــط, وزي ما هتاخـــد في العملي كده ان شـــاء الله انـــه يا اما بســـبب disease أو drugs.

يعنى لحـــد البكالوريوس كده أشـــهر الأمراض الـــلي بتعمـــل hypertension الـــrenal diseases, حتى بيسموه renal hypertension.

دايما بتوع الباطنة يقولولنا ان الكلية والضغط: they go hand in hand.

يعنـــى دايما ماســـكين في بعض الاتنـــين, الكلية البايظـــة زي ما انت شـــايف كده بتعـــلي الضغـــط, والضغط العالي وانت مش واخد بالك بيبوظ الكلية ويعمل renal failure.

بردو مـــن الأمـــراض المشـــهورة جـــدا حاجـــة اســـمها Reno-vascular hypertension, يكـــون عندنا

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

حاجة مثلا زي renal artery stenosis بتعلي الضغط.

وكلكوا سمعتوا ان pheochromocytoma بتعلي الضغط.

وان Cushing syndrome الكورتيــزون الكتــير فيهــا بيحوش ميــه وملح, وكمان في الحوامــل و Conn's syndrome.

## قولي أدوية تعرفها بتعلي الضغط؟

* من الـANS كان فيه α1 agonists.

* والـGlucocorticoids, حتى لسه قايلين ان الـCortisone بيحوش ميه وملح.

* وكمان contraceptive pills اللي فيها estrogen بالذات, ليه؟

لأنه ليه mineralo-corticoid action, فبيحوش ميه وملح.

* طيب كان فيه دوا بيعالج الـhypertension ولما نوقفه فجأة الضغط يعلي أوي؟

Clonidine, افتكــر كــده, الـــClonidine لمــا كــنت بعملــه sudden withdrawal كان بيعمل hypertension.

* طيب ســمعت عــن عيان ضغطــه كان بيعلي أوي وممكن يموت عشــان مكتئــب وبياخد دوا معــين وأكل جبنة وزبادي؟

اللي بياخد MAO inhibitor وأخد الحاجات اللي فيها Tyramine فضغطه يعلي أوي.

يبقي انت عندك معلومات بردو عن الأدوية اللي ممكن تعمل hypertension.

الـ2ry hypertension بيبقي علاجه اني أحاول أشيل السبب.

الكتاب عاملك جدول كده بالنسبة لأنواع الـhypertension, الكلام ده هيتقال بالتفصيل في العملي.

## :Blood pressure

باختصار كده: الـnormal blood pressure لازم يكون لحد 120/80.

لو أعلي مــن كده بس أقــل مــن 140/90 يبقــي اســمه pre-hypertensive, هذا الشــخص معندوش ضغط لكن عنده risk factor عالي انه يبقي مصاب بالضغط بعد كده.

## :Stages of hypertension

هنعرف ان فيه حاجة اسمها stage I وده ما بين 140-159 (systolic), 90-99 (diastolic).

والstage II أعلي من systolic 160 و100 diastolic.

الموضوع ده مهم في العملي عشان بتختار الدوا علي أساس الأرقام دي.

## :Clinical picture

عيان الضغط هييجي يشتكي من ايه؟

هو عيان الـangina اشــتكي من ايــه؟ chest pain, وبيوصفهولــك بطريقة معينة, بيجي امتــي ويروح امتى ويسمَع فين.

اللي عنده ضغط بقي شكوته ايه؟

ممكن صداع, ####, ####.

لكن معظم عيانين الضغط asymptomatic ملهومش أعراض, بتكتشـــف ان عنـــده hypertension وانت بتعمله examination في العيادة.

## :Complications of hypertension

ده ردا عـــلي ســـؤال طب أمـــا ال خايفين مـــن الضغط ليـــه؟ وليه مصرين اننـــا نعالجـــه وبنحذر العيـــان منه وانه لازم ياخد الأدوية باستمرار.

الجماعـــة الأمريكان بيحبوا الرعب والأكشـــن, بيســـموا الــــhypertension القاتل الصامـــت أو the silent killer, عشان ممكن يموت بدون أي مقدمات.

أشهر organs ممكن يحصل فيها complications من الضغط لسه قايلينها حالا:

* الـkidney, لكن فيه أماكن تانية مهمة أوي:

* الـbrain مثلا لو الضغط عالي ممكن يعمل في أي وقت hemorrhage وencephalopathy.

* والـheart بردو, لو الضغط عالي يعمل angina وarrhythmia وheart failure.

* المـــكان الأخـــير هـــو الــــretina, لو الضغـــط عـــالي ممكـــن يعمـــل retinopathy, يعنى ممكـــن يبوظ شبكية العين.

يبقي انت مش بتعالج الضغط عشـــان أعراضه, انت بتعالجـــه to prevent complications or target organ damage.

علي فكـــرة عيان الضغـــط ده أصلا عيـــان متعِب لأنـــه مش مقتنع أصـــلا انه عيـــان, هو معندوش أعـــراض فمش مقتنـــع انـــه ياخد الدوا, تيجي تســـأله كـــده يقولك قالـــولي كان عندي ضغط, هو شـــاكك في الموضـــوع أصلا فمش بياخد الدوا.

فـــلازم تخوفـــه بالحاجـــات دي, لو الواحـــد ضغطه عـــالي ومتعالجـــش يحصله نزيف في المخ, فشـــل كلـــوي, كده هيسمع كلامك وياخد الدوا.

## :Hypertensive urgency & emergency

فيهم تشابه عالي أوي ومكتوبين عندك:

هم ضغط عالي جدا أصلا والأرقام هتسمعها يمكن أعلي من 180/120!

لـــو كان معاه مشـــاكل في الـorgans دي يبقـــي اســـمه emergency, لكن لو الضغط عالي ولســـه محصلش معاه complications يبقي اسمه urgency.

يبقي ده بالنسبة لنا مقدمة الـhypertension.

## تعالي نفكر مع بعض كده ازاي نعالج الضغط؟

عشان ما تتعبوش بعد كده في الباطنة.

ايه الـfactors اللي بتتحكم في الضغط وتبدأ تفكر عن طريقها ازاي تعالج الضغط؟

فكر في المعادلة بتاعة الضغط بتاعة الفسيولوجي دي:

Systolic blood pressure (SBP) = Cardiac output (CO) X Total peripheral resistance (TPR).

مين اللي بيحدد الـTPR؟

الـtone أو الـdiameter بتاع الـarterioles.

## يبقي عشان تقلل الضغط تعمل ايه؟

توسع الـarterioles.

يبقي أول مجموعة أدوية عندي هما Vasodilators.

محتاج أعمل VD للـarteries ولا veins؟

الـarteries عشان أقلل الـTPR.

هنعرف بعد كده ان الـVasodilators بيتقسموا نوعين:

### 1. Veno-dilators:

ومين أشهر venodilator عدي علينا بقي؟

Nitrates.

طيب لما تيجي تراجع الـNitrates هتلاقي انى كنت باخدها في emergency hypertension, لكن غير كده ملهاش أهمية كبيرة.

### 2. Arterio-dilators:

اللي هنسمع أسامى فيها المحاضرة الجاية ان شاء الله, مجموعة في منتهى الأهمية في علاج الضغط.

تقدر تقولي عيوبهم من دلوقتى؟

لما يوطوا الضغط بيعملوا reflex tachycardia وممكن يعملوا Na+ & water retention زي أي دوا ضغط, ويعملوا flushing وheadache.

### 3. Combined or Mixed dilators:

بيسموها بردو balanced dilators, بتوسع الـarteries والـveins.

## ايه اللي كان بيتحكم في الـCO؟

الـstroke volume (SV), والـheart rate (HR).

يعنى بيتحكم فيه الـcardiac properties.

طيب حاجة مهمة أوي, ايه اللي بيتحكم في الـCO تانى غير الـcontractility والـrate؟

الـvenous return (VR) والـblood volume, عشان هو اللي هيحدد الـCO قد ايه أصلا.

انت لو عرفت الكلام ده هتقدر تألف مجموعات كبيرة في علاج الضغط.

عايز أقلل الـCO, سمعت ايه من الأدوية ممكن يقلل الـCO أو يقلل الـcardiac properties؟

سمعت عن Beta blockers وCalcium channel blockers.

والـvenous return أقلله ازاي؟

قلنا عن طريق الـveno-dilators.

والـblood volume أقلله عن طريق ايه؟

Diuretics.

هفكرك ان الـ3 diuretics أنواع كبار, مين أقوي واحد فيهم؟

Loop diuretics, ومــع ذلــك في عــلاج الضغــط الأفضل هــو Thiazides عشــان مــش معتمدين علي blood volume diuresis, لأ معتمدين علي حاجة أهم وهي veno-dilation.

## يبقي كده عرفت 3 مجموعات في علاج الضغط:

1. Vasodilators.
2. Calcium channel blockers (CCBs).
3. Diuretics.

## ايه كمان؟

هو ايه الـsystem في الـANS اللي بيتحكم في الضغط؟

الــsympathetic لأن معظم الـnerve supply بتاع الـblood vessels بيكون sympathetic بس, وعشان الـventricles واصلها sympathetic supply بس بردو.

يبقــي لما تيجي تفكــر في الــsympathetic في علاج الضغط, افتكــر ان فيه β1 ع الــheart والـkidney وفيه α1 ع الشرايين.

يبقي كده انت عشان تعالج الضغط تنشط ولا تثبط ؟

تثبط, الأدوية اللي بتثبط الـsympathetic كان اسمها ايه؟

Sympatholytic drugs, فيــه أســامي أحــلي شــوية: Sympathetic depressants أو Sympathoplegic drugs يعنى كأنى بعمل نوع من الشلل في الـsympathetic.

فهمت بقي معاناة الـhypertension جاية منين؟ تقريبا كل أدوية المنهج جاية فيه.

## How to classify sympatholytic drugs?

1. Central (α2 agonists, I1 agonists).
2. Ganglion blockers.
3. Adrenergic fibers' blockers.
4. Adrenergic receptor blockers.

1. لو اشتغلت علي الـcentral عملت ايه كده؟

قللت الـsympathetic outflow, كل الاشارات اللي طالعة من الـsympathetic بدأت تقل.

2. سمعت مين في الـganglion blockers بيوطي الضغط؟

هو مفيش غير واحد بس عندنا في المنهج اسمه Trimetaphan, في الطوارئ بس.

3. فيــه بقي أدويــة قديمة بتشــتغل عــلي adrenergic fibers زي Reserpine & Guanethidine مش مهمين أوي.

4. الحل الأخير بقي انى أقفل الـreceptors من خلال alpha or beta blockers.

أنهى نوع بالظبط من الـalpha blockers؟

selective α1 blockers.

عشان مبيحصلش معاهم tachycardia وانت أكيد فاكر الأسباب:

ماقفلوش α2 فــمازودوش الــrelease of Noradrenaline عنــد القلب, وما حصلــش معاهم reflex, حاول بسرعة كده ترجع تذاكر الـsympatholytics.

## :(Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS

دي اخر حاجة بقي تتحكم في الـblood pressure.

كل ده كلام قديم.

هــو الـliver بيطلــع peptides كده اســمها Angiotensinogen اللي بيقولوا عليــه α2 globulin, وده inactive, بيتحــول لشــكل أصغر شــوية اســمه Angiotensin I, مين الـenzyme اللي بيســتخدم هنا؟

الــRenin اللي طالع من الــkidney من الحتــة الــلي بنســميها Juxta-glomerular apparatus .((JGA

يطلع الـRenin يحولك Angiotensinogen لـ Angiotensin I والاتنين inactive.

الـAngiotensin I بيتحــول الي most active form وهــو Angiotensin II عن طريق enzyme انت عارفه كويس اسمه Angiotensin converting enzyme (ACE).

الــAngiotensin II بعــد كــده هيتحــول لحاجــة أقــل أهميــة اســمها Angiotensin III عن طريق enzyme اســمه Amino-peptidase, بعد كده الــAngiotensin ده يتكســر ويديك ال active metabolite عن طريق ال Angiotensinase .

ده بقــي ال Renin Angiotensin Aldosterone system , فــين بقــي ال Aldosterone في الموضوع ؟

ال Angiotensin II ,,,

ال Angiotensin II لمــا تلاقيهــا مكتوبــه بالرومــاني كــده تعــرف اننا بنتكلــم عن مــاده autacoids ماده كيميائيه موجوده في الجسم

لكــن لما تلاقيني كتبتلــك AT1 وكتبتهولــك كده بالارقــام العربيه , تعــرف اني بتكلم عــن receptors for angiotensin , يبقى مش هتســتغرب بقى لما اقولــك ان ال AT1 receptors ,, لما ال Angiotensin II يشتغل على ال AT1 receptors بيعمل 4 حاجات:

## Actions of AngiotensinII

1- powerful V.C لــArteries وال veins , وفي كتــاب القســم عندنا كاتب انه اقــوى 40 مره من ال Nor Adrenaline تخيــل ! ال NA كان ممكــن يعمــل necrosis تخيل بقى ان هــو اقوى منه 40 مره !

2- بيعمل +ve inotropic effect .

3- يزود ال sympathetic activity , يزود بقى نشــاط ال central sympathetic او اشــتغل على ال ganglion وطلع Adrenaline ,, المهم انه في الاخر sympathetic stimulant

4- بيعمل زياده في ال Aldosterone synthesis and release

ال Aldosterone بيشــتغل عــلى ال distal convoluted tubules ويعمــل Na and water retention وينزل في المقابل K يعني كده بيزود ال لBlood volume

ال system ده في النهايه بيعلي الضغط ,, قولي بقى كده

## بيرفع الضغط ازاي ؟

- كـون ماده اسـمها Angiotensin II اشـتغلت عـلى ال receptors اسـمهم ال AT1 , وعملت VC وزودت ال total peripheral resistance .
- وبعدين نشط ال sympathetic فعلى الضغط .
- وبعدين عمل +ve inotropic فزود ال cardiac out put .
- طلع Aldosterone فحوش مايه وملح وزود ال blood volume .

يبقـى انت لمـا تيجي تعالـج ال hypertension عاوز تعمـل inhibion لـلـsystem ده , فكر بقى معايا كده .

في حاجه حلوه اوي ممكن تعملها انك تمنع ال rennin release , مين يفكرني ؟

1- مين ال receptors اللي كانت موجوده على ال kidney ومسئوله عن ال rennin release ؟

كان موجود beta 1 بيزود , و alpha 2 بيقلل ,

يا افقل ال beta عن طريق ال beta blockers او ازود ال alpha عن طريق alpha agonist ,.

2- ACE inhibitor وكلهم اخرهم pril عشان تريح نفسك ومتتلغبطش

اشهرهم ال captopril

3- AT1 receptors antagonist , يبقى انا كده منعت شغل ال Angiotensin 2

اللي بيقفل ال AT1 R في النهج بتاعك أي دوا اخره sartan

عارف جات منين sartan دي ؟ ,, اختصـار ل selective Angiotensin receptors antagonist ,, يعني بص شـوف بقى العبقريه ده السـبب في التسميه بسـبب شغله ,, طبعا اشـهرهم دوا اسمه losartan لو انت مش حافظ أي اسـم فيهـم ,, أي دوا آخره sartan يبقى هـو selective AT1 R Antagonist (ARB.) ده اختصار دول معناه AT1 Receptor Blockers

4- هـي حاجـه مـش مهمـه اوي ,, اني اخـلي ال Renin ميشـتغلش ,, لو انـا اديت حاجه تمنع شـغل ال Renin . مش تمنع ال release

لا تمنع شغله بس ,, .بيقى دول بسميهم ال Renin Antagonist ,.

تعالى نبص في الكتاب صفحه 142 ,,

## Classification of antihypertensive Drugs

1- sympathetic depressant , ودي كل الاسـامي بقـى , sympatholytics and sympathoplegic drugs

2- Diuretics ,

3- ال Calcium channel Blockers ,

4- ال Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) Inhibitor , وتحتها هتلاقي

- ال ACEIs
- ال Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) ,, اكتب جمبها عليه ال sartan

-ال Renin inhibitor drugs زي دوا اسمه aliskiren
تفتكروا ممكن نزود عليهم ايه تاني ؟ ,, صح ممكن نزود ال Renin Antagonist.
5- المجموعــه الاخــيره اســمهم ال Direct vasodilators اختصارهم DVD , الادويه اللي بتشــتغل على ال Blood vessels.

### :Anti Hypertensive drugs

اللي وراهم بقى ال Antihypertensive drugs بيتقسموا chemically ل
- first line و second line
*ال first line هــي الأدوية الــلي ليهــا less adverse effect , والحاجه التانيه لما عملــوا عليها ابحاث واحصائيــات لاقوها انها بتقلــل ال complications , بتقلل ال vital organ damage بتقلل مشــاكل الضغط على ال heart وال brain وال kidney .
الحاجه التالته "احصائيا بردو " لاقوها انها بتقلل ال mortality rate ,
ده ال first line ليهــم مميــزات كتير عــن ال second line وهــما : A,B,C,D قلناهم كــذا مره , ايه هما بقى ؟
- ال A اختصــار ل Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) ومعاهــم بــردو Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) الاتنين دول يعتبروا مجموعه واحده
- ال B اختصار ل Beta Blockers
- ال C اختصار ل Calcium channel blockers
- ال D اختصار ل Diuretics
*ال second line او ممكن نسميهم البدائل Alternative
ايه الفرق بينهم وبين الfirst line ؟
- اعراضهم الجانبيه اعلى
- لم يثبــت حتى النهارده انهم قللــوا ال complications او قللــوا ال mortality rate , معندناش لحد دلوقتي احصائيات بتقول انهم عملوا كده .
هما عباره عن 3 مجموعات :
1- ال alpha blockers , لازم اقول selective alpha blockers
2- ال central alpha2 agonist
3- او ال Vasodilators
دول بالنسبالي بدائل الجيل الاول .
عشــان بس اطمنــك وتكون متأكد ان احنــا خدنا كل ده , المجموعــة اللي بعد كده اســمها ال sympathetic depressant وكلها خدناها في ال autonomic , ورجع يفكرك بيها تاني زي:
-alpha2 agonist وكاتبلــك بــين قوســين ال Clonidine , انت كــده عرفت معلومة زيــاده النهارده ان ال Clonidine بيشــتغل agonist على نوعين مــن ال Alpha2 Receptors ,,receptors وكمان في نفس الوقت يقدر يشتغل على I1 R . بيقى هو مهم اوي ك central sympatholytic drug
- المجموعة نمره 2 ال Ganglion blockers

- المجموعة التالته ال Adrenergic Neuron Blockers زي ال Reserpine وال Guanethidine ودي مش مهمه اوي

-المجموعــة الرابعــة Adrenergic Receptor Blockers . وفي منهــا selective بيشــتغل عــلى alpha 1 زي ال prazosin و Propranolol بيشتغل على B – receptors

دول كلهم تحت عنوان ال sympathetic depressant

نيجي بقى لل Diuretics .. Thiazide و loop و potassium sparing

عندنا ال thiazide شخصيا .. و Thiazide analogue ( thiazide like action, frusemide)

شــبه ال thiazide في ال action لكن مختلفين كيميائيا . دوايين مهمين اوي اســمهم Chlorthalidone ودوا اســمه indapamide ,, حــد فاكر حاجه عن الدوا ده ؟. ده بيوطي الضغــط ازاي عن طريق diuretic ولا V.D ؟

V.D لان احنا بناخد جرعه اسمها subdiuretic , ازاي بيوسع الشرايين ؟

لأنه calcium channel blockers , ال indapamide بينزل في ال bile وليه short duration of action , ايه الميزه في كده ؟

هيبقــى الفــتره بتاعتــه طويلــه اقدر اخــده مــره واحــده في اليــوم , لو العيــان عنــده ضغــط و renal impairement مــش محتــاج اظبــط الجرعه , مش كده ؟ لأن الــدوا مش بينــزل في ال urine بينزل في ال blie فمش محتاج اعمل dose adjustment

مش هنتكلم كتير بس هنا بيقولك ال

## mechanism of action of Antihypertensive Drugs

1. ال thiazide ال main action بتاعها V.D وبعد كده diuresis تيجي في المقام التاني .

خليك فاكر كويس اوي انهم بيوسعوا الشرايين ب 4 احتمالات :

*الاحتــمال الاول : يقللــوا الصوديوم الموجــود في ال wall of the arterioles فيخلــوا ال adrenaline وال angiotensin ميعملوش V.C كويس .

*الاحتمال التاني :يفتحوا البوتاسيوم hyperporalization , channels

*الاحتمال التالت :انهم بينشطوا ال prostaglandins اللي بتعمل V.D

*الاحتمال الرابع والاخير بقى اللي احنا زودناه مع بعض :ال calcium channel blockers

2. ال loop بيعالجــوا mainly عن طريــق ال diuresis مش ال V.D وافكرك بقــى بالكلمتين بتوع ال indapamide

3. ال potassium sparing diuretics كان في مجموعتين:

يا اما Aldosterone antagonist

زي ال spironolactone وال Eplereone ... امتــى يكون ال spironolactone احســن دوا في ال diuretics ؟

لو عندنا حاجه اســمها hyperaldosteronism ..صح ؟ يبقى هــو افضلهم لأنه بيقلل ال aldosterone activity

ايه الفرق بين ال #### وال Spironolactone ؟

ال spironolactone كان steroid بيعمــل مشــاكل في الرجالــه , لكــن التــاني nonsteroid مش بيعمل أي مشاكل زي الgynecomastia ولا impotence ولا الكلام ده ...

ادي بالنسبالنا مجموعه ال diuretics

4. اعتقد بقى الصفحة اللي وراها مكتوب ال calcium channel blockers

كاتب حاجه لطيفه اوي بيقولك see angina pectoris

مين في ال Angina كان بيعالج الضغط ؟ هما كانوا كام مجموعه اصلا ؟

مجموعتين , مجموعه اسمها

a- Dihydropyridines

أي دوا اخره dipine زي مثلا ,, Nifedipine , Felodipine …

b- المجموعة التانيه اسمها NON – dihydropyridines

بيشتغلوا ازاي بقى ؟

سهله اوي , بيقفلوا ال ca channels . , بس أي نوع من ال ca channels ؟

ال voltage وبالتحديد ال L-tybe , من برا ولا من جوا ؟

من جوا

وبيمسكوا في انهي subunit من ال ca channel ؟ alpha 1 صح

-ال Nifedine واخواتــه mainly vasodilators فبيعالجــوا الضغــط عــن طريــق انهــم بيقللوا ال resistance

-ال mainly .. Verapamil & Ditiazem على ال heart بيقللوا ال cardiac out put

يبقى كلهم بيعالجوا الضغط بس مين احسنهم ال verapamil ولا ال Nifedine ؟

ال Nifedine ,, عشــان لما توســع بيه الشرايين هتقلــل ال total peripheral resistance , اللي هي ال factor الاهم في علاج الضغط ,,

5. المجموعة اللي بعد كده هي ال (Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS

الكلام بتاع ال RAAS ده هو هو هتلاقيه في صفحه 101 في الكتاب في ال autacoids

نفس الكلام هوهو بالظبط

احنا اتفقنا ان ال system ده عباره عن :

*ال Angiotensinogen بيتحول ل Angiotensin I عن طريق ال Renin enzyme

وبعــد كــده ال Angiotensin I يتحــول ل Angiotensin II ( most active form) عن طريق ال ACE enzyme

وعرفنــا ان ال Angiotensin II ده ليــه receptors اســمها AT1 R ,, لمــا بيشــتغل عليها بيعمل كل الحاجات اللي ممكن تعلي الضغط .

عشــان الــكلام ده مطلوب منــك في ال autacoids , بــص عــلى ال angiotensinogen مكتوب جمبه كلمه صغيره انه عباره عن

alpha 2 globulin بيتصنع اساسا في ال liver .

اللي بيزود ال angiotensinogen هرمونات كتيره اوي:
زي ال cortisone وال estrogen وال thyroxin , ال angiotensin II نفسه , تخيل !
لما بصنع angiotensin 2 هو بنفسه بيزود ال formation of angiotensinogen , كأنه بيعمل حاجه اسمها positive feedback ,

*ال renin :

بردو كلام مختصر اوي في ال renin , هو عباره عن protease enzyme بيقولوا عليه glycoprotein enzyme . بيتصنع
في ال kidney اساسا من خليه اسمها juxta glomerular cells apparatus
اهم حاجه تعرف ال factors اللي بتزود ال renin وال factors اللي بتقلله .
ال factors اللي بتزود ال renin :

a. اكتر حاجه بتطلع renin من ال kidney هي ما يسمى بال renal ischemia , اظن ان كتاب القسم كاتب أي حاجه تقلل ال
pressure في ال affrent arteriole , تقريبا هو نفس المعنى .
ان ال blood flow لل kidney يكون قليل , اشهر حاجه تقلل ال blood flow في ال kidney ايه ؟
ان يكون في hypovolemia او hypotension او heart failure ,
b. ال factor نمره 2 لما تشغل ال sympathetic , لما تنشط ال sympathetic يبقى انت كده بتشغل beta 1 اللي بتنشط ال renin release ,
c. الfactor نمره 3 , الحاجات بقى اللي ليها علاقه بالصوديوم والبوتاسيوم .
خدت بالك ان نهايه المطاف هو aldosterone وال aldosterone ده بيعمل Na and water retention , وبينزل في ال
urine بوتاسيوم ,,
يبقى امتى ال system ده يشتغل ؟ لما يكون في صوديوم قليل او بوتاسيوم عالي , عشان يظبط الصوديوم والبوتاسيوم
يبقى مهم اوي اوي لاي حاجه عامله low Na , في حته بقى اسمها macula dense هي اللي بتحس بال level بتاع الصوديوم
في ال nephron .
d. وال prostaglandins بردو من الحاجات اللي بتزود ال renin release .

يبقى امتى ال system ده يشتغل؟ لما يكون فيه صوديوم قليل مش كده؟ أو فيه بوتاسيوم عالي، هو عشان يظبّط الصوديوم والبوتاسيوم.فا مهم أوي أوي لو حاجة عاملة low level of Na, الحتة اللي اسمها macula densa بتحسّ بالlevel بتاع الNa في الnephron .

*Prostaglandins من الحاجات اللي بتنشّط الRenin release.

*الACE.Is والARBs, عشان أفسرهالك هقول لك معلومة سهلة أوي؛ الAngiotensin2 لما بيتصنّع بيعمل –ve feedback inhibition على الRenin, خلي بالك الAT2 عمل +ve feedback على ال angiotensinogen لكن عمل العكس مع الrenin. طيب ليه الACEIs والARBs هيزودوا ال

renin release؟ لأن الAT2 يـــا إمّـــا متكوّنش يا إما مش شـــغّال, فمفيـــش ve feedback– يعني عملت inhibition of –ve feedback فبدأ الrenin يعلى.

يبقى دي الfactors اللي بتزوّد الrenin release.

## :factors inhibit renin release

1. Angiotensin 2 زي ما قلنا عن طريق الve feed back-.
2. لو قفلت الβ1 بβ1-blockers.
3. لو شغلت الα2 ب $\alpha_2$-agonists.

كل دي حاجـــات تقلـــل الrenin release, كتاب القســـم كاتـــب معاهـــم الvasopressin (ADH). ال factors دي بييجي عليها أسئلة في الMCQs.

عندنا Angiotensin 1 وده inactive وAngiotensin2 وده الmost active والangiotensin3 وده أقل في الactivity .

## Mechanism of action

ازّاي بيشـــتغل الangiotensin2 ده بيشـــتغل كagonist على receptors اســـمها AT receptors, وباختصـــار شـــديد فيه نوع مـــن الreceptors اســـمه AT1 وده اللي يهمـــك وفيه نوع تاني اســـمه AT2 وده ملوش أهميـــة, هتلاقيه موجـــود في الCNS وفي الadrenal medulla عـــلى الBlood vessels ويعمل vasodilatation يعني لو معرفتش دي مش مهم خالص.

عايـــزك تركّز معايـــا عـــلى الAT1 receptor, الreceptor ده is a Gq linked receptor, يبقى انت عارف طريقة شـــغله؛ إنه هيعمـــل stimulation للPLc فهيـــزوّد الDAG والIP3 فهيزوّد الكالســـيوم جوّا الخلايـــا, لـــو جيت بصيت بقـــى عـــلى الactions اللي احنـــا قلناها هي هـــي تقريبا نفـــس الactions اللي موجـــودة عنـــدك في الكتاب. لمّـــا تروّح إن شـــا الله اعمل جـــدول صغيّر كده لـــالAT1 receptor لمّا بيشـــتغل بيعمـــل إيه اللي هـــو شـــغل الAngiotensin2 وبالتالي لمّـــا أدي ACE.I أو ARB هيحصل إيـــه. يعني عندنا الangiotensin2 بيشـــتغل على الAT1 receptors بيعمل actions معينة, عكســـها بالظبط بيحصل لما بدّي حاجى توقف الangiotensin ده زي الACE.I والARB. فكّر معايا كده أو فكري أول حاجة عملها:

## Actions of angiotensin2

1.vasoconstriction, عملـــه في الarteries وأقـــل شـــوية في الveins, ومـــادام عمـــل VC يبقى كده علّى الTPR فعلّى الضغط , علّى الsystolic وكمان الdiastolic.

2. +ve inotropic, يعني زوّد الCOP يعني علّى الbloop pressure وخصوصا الsystolic.

3. إنـــه زوّد الsympathetic activity, ودي ليهـــا أكتر من ســـبب, هـــل عمل كده بســـبب التأثير على ال centers في الbrain؟ ممكن, عملها على مســـتوى الadrenal medulla خلاهـــا تطلع adrenaline, عملهـــا عـــلى مســـتوى الnerve خـــلّاه يطلـــع Noradrenaline المهم إن هـــو في النهايـــة powerful stimulus of symp. Nervous system.

طبعا الsymp. ده هيعلّي الضغط.

4. إنـــه هيـــزوّد الsynthesis & secretion of aldosterone, الـــلي بيعمـــل Na and water

retention فبيزوّد الblood volumeفبيعلّي الضغط.

يعني انت لما بتجمع الأربعة دول على بعض← elevation of arterial blood pressure.

بقية الactionsهقولهالك بعد كده هتقوللي في الجدول ده الACE.I والARBs يعملوا إيه.

5. إنه بيعمل –ve feed back on renin و+ve feed back على الangiotensinogen.

6. Spasmogenic effect بيجي على الsmooth muscles في الintestine مثلا أو غيره يعمل فيها contraction.

7. بيزود الrelease of ADH and ACTH وبيزوّد الشعور بالعطش حاجة بيسموها dipsogenic بيخليك عايز تشرب مية كتير.

8. Mitogenic effect أو ما يسمى بhypertrophy of cardiac myocytes, ال angiotensin2 لما بيتكوّن بيشتغل على الAT1 receptors بتاعة القلب بيعمل hypertrophy بيسموها في الكتب mitogenic بيزوّد الmitosis بتاع الmyocytes.

## Actions of ACE.Is and ARBs

طيب تعالوا بقى نقول الACE.I وزيّهم تقريبا الARBs بيعملوا إيه, الAT1 لما بيشتغل كangiotensin2 بيعمل VC. يبقى انت لما توقف تكوين الangiotensin2 أو تقفل الreceptor بتاعه يبقى ثمرة 1 في الactions هتكون:

1. Vasodilatation, هيوسّع مين الarteries ولّا الveins؟ الاتنين بس الmain action بتاعه هيكون arterio-dilatation.

مين يقول لي بقى الفائدة والعيب؟ استفدت إني قللت الضغط, قللت الafterload يبقى هعالج إيه؟ هعالج مرضين: hypertension وهعالج heart failure.

طيب لمّا أعمل venodilatation يبقى قللت الpreload وده كويس شوية لأنه هيقلل الCOP وبالتالي هيقلل الضغط, وهيقلل الload على القلب فهيعالج الhypertension وهيعالج الHF. وده أهم action ليه أهم دواء في الطب بيعالج الHF.

2. بما إن الangiotensin2 لما بيشتغل على القلب بيعمل +ve inotropic effect فأنا لما أدي للعيان ACEI يبقى كده هيقلل الcontractility of the heart وبالتالي هيقلّ الCOP.

3. الangiotensin2 كان بيزوّد شغل الsymp. فلما أقلل شغله يبقى أنا قللت الsymp. Nervous system activity.

4. الaldosterone system كان زيادة طول منا عندي angiotensin2, لما أدّي ACE.I أو أدّي ARB يبقى أنا بقلل الaldosterone. فكر كده هيحصل إيه ساعتها؟ الaldosterone كان بيعمل Na & water retention فلمّا أقلله المية والملح هيروحوا فين؟ في الurine يبقى كده هيقلّل الblood volume, البوتاسيوم هيحصل فيه إيه بقى؟ الaldosterone كان بيرمي البوتاسيوم في الurine دلوقتي مبقاش عندي aldosterone هيحصل إيه بقى؟ Hyperkalemia. افتكر بقى السؤال اللي سألتهولك من زمان إيه الأدوية اللي بتعمل hypokalemia والأدوية اللي بتعمل hyperkalemia؟

*الhyperkalemia كان عندنا الnon selective βblockers, وكان عندنا الK sparing diuretics والنهاردة عندنا مجموعتين: الACE.Is والARBs.

5. الangiotensin2 كان بيعمـــل hypertrophy في الcardiac myocytes، بيعمـــل كده نوع من التغذيـــة مـــش كده؟ ده في الحـــالات العادية حلـــو بيـــزوّد الcontractility, لكـــن على المـــدى البعيد بيعمل حاجة اســـمها Remodeling يعني بالعربي كده كأنـــه بيدمّر الcardiac myocytes عـــلى المدى البعيد. يبقـــى انت لما تعمل كـــده مـــع الangiotensin2 لمـــا تـــدّي ACE.Is أو ARBs يبقى انت كـــده بتحمي القلب من الremodeling.

أنا معرفـــش الطريقة دي أســـهل ولا أصعب بس هو مينفعش انـــك تذاكـــر الangiotensin لوحده والACE.Is أو الARBs لوحدهم, لأن الاتنين عكس بعض.

## Actions of Angiotensin2

angiotensin2 ده يعالـــج إيـــه؟ أو هيعمـــل إيـــه؟ هـــو كل الـــلي عملـــه إيـــه؟ إنّـــه عـــلّى الضغـــط، ال angiotensin2 كل الـــلي بيعملـــه ده بيعـــلّي الضغط بـــكل الطرق دي. يبقى مـــين العيان الـــلي محتاج منك ال angiotensin2 كـــدواء؟ اللي عنـــده Hypotension، صـــح. هقوللك بقى معلومة صغـــيرة كده إن ال angiotensin2 ده peptide، يبقـــى مينفعش يتّاخد oral صح؟ يبقـــى ال angiotensin2 ده بيتاخد By IV infusion. يبقى إن شـــاء الله كده يعالـــج أنهي ضغـــط, الchronic ولّا الacute؟ الacute. مين فاكـــر أســـباب ال acute hypotension مـــن الautonomic؟ مـــين العيّـــان الـــلي مُعـــرّض يجيلـــه hypotension وsevere؟ ممكن يكـــون hemorrhage، ممكن يكون shock, فيه حاجة كان اســـمها spinal anesthesia كانـــت مـــن الحاجات اللي بتعمـــل hypotension جامد. تعالوا بقى للســـؤال اللي اتســـأل مرة في امتحان آخـــر الســـنة give reason أو جابـــلي statement كده وقاللي اختـــار إجابة وقول لي السبب بتاعها:

عيان بياخـــد α-blocker, والα-blockers بيعملوا إيه في الضغط؟ بتعمل hypotension. الســـؤال جالي كـــده بالظبط: عيان عنـــده hypotension بســـبب α-blockers overdose , واحد مـــن الأدوية التالية يعالج الhypotension وقول لي ليه, وكاتب كده في الاختيارات:

.a. adrenaline. B. noradrenaline. C. phenylephrine. D

atropine. E. Angiotensin2

فكّر معايـــا كده, لو إدّيـــت للعيـــان ده noradrenaline هيشـــتغل؟ لأ لأن الreceptors α أصلا مقفولة. طيـــب لـــو phenylepherine؟ نفـــس الـــكلام لأنـــه α1-agonist, الatropine؟ ليس لـــه أي علاقة بالضغـــط أصلا, ده محطوط كده عشـــان يتوّهـــك. طب إيه رأيـــك في ال adrenaline؟ هل هيعالـــج العيان ده ولّا ميعالجـــش ولّا هيعمـــل more hypotension؟ هيعمـــل more hypotension ليـــه بقى؟ فاكر حاجـــة اســـمها adrenaline reversal في القطط؟ كنا بنـــدي adrenaline الأول يعـــلّي بعدين نديه بعد الα-blocker يوطّـــي, هنـــا عملناهـــا في الإنســـان. العيـــان ده واخـــد α-blocker قومت ســـيادتك مديله adrenaline جه يشـــتغل عـــلى الα لقاها مقفولة، راح عـــالβ₂ قام عمـــل more hypotension. الحل إيه؟ angiotensin2 ليه؟ لأنه هيشتغل على receptor مختلف AT1 ملوش دعوة بالα خالص.

ســـؤال بقى؛ إيه العلاقة ما بين الα-blockers والangiotensin2؟ physiological antagonism. اشـــمعنا بقى؟ دوائين مختلفين واحد α-blocker اســـمه phentolamine مثـــلا وواحد angiotensin2 بيشـــتغلوا عـــلى different receptors واحـــد بيشـــتغل عـــلى α يقفلها والتـــاني على AT1 يشـــغله، يبقى الاتنين بيعملوا opposing effects واحد بيوطّي الضغط والتاني بيعلّيه.

يبقـــى الangiotensin2 بيعـــلّي الضغـــط في حـــالات الacute hypotension especially كتـــاب

القسم كاتب كده, especially في حالات الα-blockers.

طيب هاتوا كده صفحة 144 اللي فيها RAAS الرسمة اللي انتوا شايفينها دي بتطنشها صح؟ ال diagrams دي بتشوفوها تقولوا مش مهمة مش كده؟ الرسمة دي واضح جدا فيها شغل الRAAS: ال liver طلّع angiotensinogen الkidney طلعت renin, الrenin حوّل لك ال angiotensinogen لangiotensin1 ومكتوبلك على يمين السهم كده antagonize, العلامة اللي انت شايفها دي معناها انه antagonized by أو inhibited أو blocked. يبقى انا لو عايز امنع تحويل الangiotensinogen إلى angiotensin1 أدّي $\alpha_2$-agonists أو β-blockers. ال angiotensin1 مكتوبة تحته كده inactive decapeptide,يعني إيه deca؟ يعني فيه 10 amino acids صح. ال angiotensin1 بيتحول لangiotensin2 عن طريق إنزيم اسمه ACE ((angiotensin converting enzyme , اللي موجود في الlung endothelium. مكتوب جنب الخطوة دي إنها ممكن تبقى inhibited by ACE.Is زيّ ال captopril. Angiotensin2 مكتوب تحته إنه active octapeptide, يعني إيه؟ يعني 8 aminoacids, يعني اتشال منه 2 A.As فبقت دي الصورة الفعّالة, وطالع منه سهم ومكتوب جنبه إنه بيشغّل الAT1 receptor مفهومة؟ وللمرة التانية لما تلاقي رقم I أو II مكتوب بالحروف الروماني جنب حاجة يبقى ده autacoid أو دواء، لو مكتوب بالأرقام العربي يبقى ده receptor. ومكتوب جنبه كده إنك ممكن تعمل له block لمّا تستخدم AT1 blockers زي ال Losartan. المربع اللي تحت ده حلو أوي، بيفكرك ان الAT1 receptor ده لما بيشتغل بيعمل V.C أقوى 40مرة من الNA وبيعمل زيادة في الrelease of NA طب عايز تكتب بين قوسين كده بدل بيزوّد الNA دي نكتب إيه؟ بيزوّد الsympathetic , كمان بيزوّد الformation and release of aldosterone, رقم3 بيعمل hypertrophy وremodeling. امتى hypertrophy؟ physiologically في الأحوال العادية. طب امتى يعمل remodeling؟ على المدى البعيد يعمل remodeling of heart and blood vessels. الangiotensin2 بيتحول ل angiotensin3 بإنزيم اسمه aminopeptidase، والangiotensin3 ده less active heptapeptide, يعني بدأنا الأول بعشرة بعدين بقوا تمانية ودلوقتي بقوا7. ال angiotensin3 ده بيتحول بإنزيم اسمه angiotensinase ويبقى inactive peptides. طيب الحتة اللي على جنب دي اللي فيها ACE وkininase وكده دي معرفش كانت واضحة في الكتاب ولّا لأ لكن هقولهالك على السبورة عشان تاخد بالك منها:

الACE ده ليه وظيفة تانية لو خدتوا بالكوا منها, هو الأول بيحوّل ال angiotensin1 اللي هو inactive إلى الangiotensin2 اللي هو الactive, ده شغل الACE خلي بالك بقى ليه وظيفة تانية مهمة جدا إنه بيعمل inactivation of kinins, مواد اسمها kinins زي الbradykinin بتتكسر إلى inactive fragments بنفس الإنزيم اللي اسمه ACE , بس هو عشان بيعمل وظيفة تانية مش هيليق عليه اسم الACE, فبنقول عليه ساعتها kininase2 enzyme. أنا بقول لك الكلام ده ليه بقى؟ هو انت لو إديت ACE.I عملت كام حاجة؟ منعت الإنزيم ده , فمنعت تكوين الangiotensin2 فمنعت كل اللي كان الangiotensin2 بيعمله. وفي نفس الوقت منعت الإنزيم ده (kininase2), هيحصل إيه في الجسم بقى؟ الkinins بتتصنع ومبتتكسّرش, بيحصل لها acuumulation , هتعمل إيه بقى؟ حاجة حلوة ولّا حاجة وحشة؟ الkinins حلوة لأنها بتعمل very powerful VD, بيقولوا انها أقوى من الhistamine عشر مرات, والdilatation ده لازم تعرف ليه بيحصل, عشان بي release NO وعشان بينشّطوا الPGs formation. سهلة؟ أمال إيه العيب اللي فيهم بقى؟ Kinins

are very powerful inflammatory mediators. يعملـوا إيه بقـى؟ inflammation, وأكتر مــكان هيحصــل فيــه inflammatory effect إن الbradykinin هتبــدأ تعــلى في الLung وتعمل مشــكلة مشــهورة جدا في الACE.Is وهي الDry persistent cough. وده الجزء الــلي كان موجود عندك في المربــع ده , عايــز يقوللــك ان هــي هــي الkininase2 , الkininase2 ده بيكــسّر الkinins فلــمّا أمنع شــغله هيحصل accumulation لــلkinins فهيعملــوا very powerful VD عــن طريق إنهم يــزودوا الPGs ومعلــش زوّد عنــدك كــمان release of NO, لأن الkinins بتوسّــع الشرايــين عن طريق الاتنين الPGs والNO. اللي فهم بقى, يبقى فيه عيب مشهور أوي من الACE.Is اسمه dry cough.

اســمع بقى الســؤال ده في الشــفوي لو ربنا كرمــك ودخلت لواحد مــن الدكاتــرة الكبار دول: لو عيــان جالك ب persistent cough نتيجة الaccumulation of bradykinin, فإيه هو الحل؟

أكمــل بــالACE.I وأدّي حاجــة تمنــع تكويــن الkinins, مين أشــهر دواء بيمنــع تكويــن الkinins؟ ال Aspirin.

الحــل التاني: وقــف الACE.Is وأدي ARBs, فكــر بقى كده.. يحصل معــاه كُحّة ولّا لأ؟ هو الARB بيشــتغل على الإنزيم ده ولّا بيشــتغل عــن طريق إنه يقفل الAT1 receptor؟ بيشــتغل على الreceptor ويســيب الإنزيم شغال فيمنع الaccumulation of kinins.

أرجوك افتكر الســؤال ده لأنه نســبة كويســة منكم بيدخلوا للد.عبد الرحمــن النجّار وبيســألك في القصة دي كلها, وبيســألك ســؤال لما بتســمعه بتُذهَل شــوية: هو الaspirin بيعمل كُحّة ولّا يعالج الكُحّــة؟ الaspirin في ال asthmatic patients يعمــل كُحّــة, حــد فاكــر؟ الaspirin لمــا بيتاخــد في النــاس الــلي بيعالجوا ال bronchial asthma بيمنع ســكّة الCOX فبيخــلّي كل الarachidonic acid يعمل leukotriens فيعمل كُحّة. أمال امتى يعالج الكحة؟ اللي بتكون بسبب الACE.I.

يبقى خلصنا كده بقى من الكلام ده, بعد كده هتلاقيه كاتبلك الأدوية اللي بتشتغل على الRAAS

أول حاجــة الأدوية الــلي بتقلل الrenin release كلكــم زهقتوا منهــم: β-blockers و $\alpha_2$-agonists , الأدويــة الــلي بتشــتغل كـrenin receptor blockers, خــد بالــك دول مــش بيمنعــوا الrenin release دول بيمنعــوا الaction of renin, فيهم اســامي معرفش هتفيدك المعلومــة دي ولّا لأ كلهم بينتهوا بكمــة Kiren, أي دواء بقــى enalkiren و Remikiren. للمعلومــة مــش مهمــين أوي في علاج الضغط, يعني هم موجود في الطب بس الaction بتاعهم في علاج الضغط مش مهم أوي.

تالــت مجموعــة ACEIs ودول هنتكلــم عنهــم بالتفصيــل, وآخــر حاجــة angiotensin2 receptor blockers ومكتوب بين قوسين AT1, اللي هي عيلة sartan.

طيب هندّي مقدمة كده صغيرة للACE.Is

## (Angiotensin conerting enzyme inhibitors (ACE.Is

### :Source

لو هنتكلم عن الsource بتاعهم they are synthetic drugs.

الchemistry بتاعــة الACE.Is فيه بعضهم فيهم SH group زي دواء اســمه captopril وفيه مجموعة مفيهــاش SH group. تفرق معاك إيه يقى؟ الــلي فيهم SH group بيبقى ليهــم more side effects وخصوصــا الallergy, بيزوّد وقــوع الallergy لدرجة انه ممكن يعمل حاجة بنســميها الangioedema, أو الangio-neurotic oedema. يبقــى أحســن لي آخــد دواء مفيهــوش SH group بالــذات لو انا

allergic. الnon SH بقى كتير أوي بقية الأسامي مفيهاش SH زي الLisinopril أو الEnlapril.

## Pharmacokinetics

كلّهم well absorbed orally.

النقطــة المهمــة بقــى إن كلهــم بيقــلّ الoral absorption بتاعهــم بيقلّ أوي لمــا العيان بياخــد معاهم حاجات اســمها Antacids, لو باخــد دواء حموضة وأنا باخد الACE.Is هيقــلّ أوي الoral absorption للACE.Is فيقلّ معاهم الoral bioavilability.

هنســمع دلوقتي ان شــاء الله واحنا بنبصّ عــلى الكتــاب إن الcaptopril بيقلّ أوي امتصاصــه في وجود الأكل, لكــن الباقين لأ. يبقــى قولــي بقــى الcaptopril ده هيقلّ امتصاصه لســببين: لــو انا باخده مــع الأكل أو بعــد الأكل, وهيقــلّ امتصاصــه لو هاخــد معــاه antacids. الباقيــن كلهم يقــلّ امتصاصهم بــسّ لو أخدت معاهم Antacids.

ســؤال: إيه اللي يخليني آخــد الدواء بعــد الأكل؟ أو آخده مــع Antacids؟ أكيــد irritation, يبقى هضطر بقى أستحمل الirritation او اعمل حاجة لطيفة جدا, آخد الدواء وبعده بساعتين آخد الAntacids.

بعــد كــده هنتكلــم عــن الdistribution بيعــدّوا ولّا لأ الBBB؟ ميهمّنــاش أوي, هــو فيه نــاس بتقول منهم بيعــدي ومنهم مبيعديش مش مشــكلة خالص. المهم بقــى بيعــدّوا الplacental barrier, وخلّي بالك بقــى معلومة مهمــة جدا جدا فيهم: لــو اتّاخــدوا في أول تلات شــهور يعملــوا teratogenicity, يعني إيه؟ يعنــي تشــوّهات في الجنــين, لــو اتّاخــدوا في ال2nd or 3rd trimester يعملوا بلاوي بقــى مش بس بقى teratogenicity, دول كــمان بيعملوا fetal hypotension, كمان بيعملــوا Oligohydramnios يعنــي إيه بقى؟ Oligo يعنــي قليل, Hydro يعني ميّــة, amnios يعنــي amniotic fluid. ده بيعمل مشــاكل كبــيرة جــدا في الgrowth بتــاع الطفــل ممكــن حتــى يعمــل abortion, وممكــن يعملوا في الطفــل ده مشــكلة اســمها renal hypoplasia, يعني كأنــه ميبخليش الكليــة بتاعة الطفــل تكمّل النمو بتاعها. وبمناســبة الpregnancy, مــين الأدوية اللي بتتمنــع في الpregnancy ومين الأدويــة اللي ممنوعة في واحــدة حامــل وعندها ضغط؟ أحســن دواء لو واحــدة حامل وعندهــا ضغط اســمه α-methyl dopa, وكــمان مســموح β-blockers, مــين اللي ممنــوع بقــى؟ الACE.Is ممنوعين تمامــا, طيب إيــه رأيك في ال diuretics؟ ممنوعين لأنهم بيعملوا fetotoxicity.

الFate بتاعهــم مختلــف تمامــا؛ الcaptopril ده active بيعدّي عــلى الliver بيتحــوّل إلى inactive metabolite والmetabolites بتاعته بتنزل عن طريق الkidney.

لــو اتكلمنا عن دواء تاني اســمه Lisinopril هقوللــك ان هو active بــس الmain fate بتاعه إنه بينزل في الurine unchanged. ســؤال بقى مين الT½ بتاعته هتكون أطول؟ الســؤال ده إجابتــه عدّت عليك في ال β-blockers فاكــر الlipophilic β-blockers كانت الT½ بتاعتهم قليلة عشــان بيتكــسّروا, إنما الدواء الHydrophilic كان بياخــد وقت عشــان يتكسّر. يبقى الLisinopril ده ممكن يقعد شــغّال 24 ســاعة, بــدل ما اديّ قــرص captopril كل 6 ســاعات أديه مرة واحــدة في اليوم. طيــب هتفرق معايــا في إيه؟ في ال compliance, مين أحسنلك اللي بيتاخد مرة ولّا اللي بيتاخد 4 مرات؟ اللي بيتاخد مرة.

بقيــة بقــى الأدويــة في الACE.Is دول prodrugs, يعني إيه؟ يعنــي لازم يحصل لهــم activation in liver, بيكونــوا inactive يعدّوا على الliver يحصــل لهم activation. وهنعرف انهم بيبقالهم اســم تاني؛ يعني الEnalapril لما بيعدّي على الliver ويحصل له activation بيبقى اسمه Enalaprilat.

كل سنة دور أول ودور تاني ولو فيه دور تالت هييجي أسئلة في الACE.Is والARBs.

## :Mechanism of action

أعتقد مش محتاج تبـــصّ في الكتاب, ACE.I بيعملوا إيـــه؟ inhibition of angiotensin converting enzyme فبيمنعـــوا تكويـــن الangiotensin2, طيب لما منعت تكويـــن الangiotensin2 كده الAT receptor مشـــتغلش, يبقى بدل مـــا كان فيه VC بقى فيـــه VD في الarteries والveins, بدأ الsymp. يقـــلّ بـــدأ الaldosterone يقلّ, بـــدأت الcontractility تقلّ كل ده هيقلل الBP. كمان منع تكسـير ال kinins لمـــا منعـــت الkininase2 الـــلي هـــو نفســـه ACE فكـــده حصـــل accumulation of bradykinin الـــلي هو بيعمل إيه؟ بيعمـــل VD powerful عن طريق تكويـــن الPGs وكمان الNO أمال إيه العيب اللي فيهم؟ dry cough.

## :Pharmacological actions

1. Mixed VD بس الarteries أكتر من الveins.
2. لمـــا يوسّـــع الarteries يعمـــل arterio dilatation هيقلـــل الTPR فيقلـــل الafterload ويقلل الضغـــط, يبقى منغـــير متذاكر هيعمـــل إيه؟ هيقلـــل الضغـــط فهيعالـــج الhypertension وهيقلل كمان ال afterload فهيعالج الHF.
3. الweak veinodilatation هيقلـــل الVR فهيقلـــل الEDV فهيقـــل الpreload فهيقلل بالتالي BP فهيعالج نفس المرضين.
4. COP is maintained, ليـــه الأدويـــة دي هتعمـــل maintainence of COP؟ لأنها هتقلل الVR مـــش كـــده؟ فهتقلـــل الEDV فهتقلـــل الCOP. لكـــن هـــي غالبـــا مبتعملش كـــده, تفتكـــر ليـــه؟ لأنها ك venodilators مـــش قويّـــة أوي وكمان وسّـــعت الarteries يعني إيـــه؟ يعني خلّت القلب بســـهولة يطلّع الحمـــل اللي جواه, عشـــان كـــده الCOP تقريبـــا مبيقلّش. بالعكـــس داحنا لمـــا هناخد الHF هقـــول لك ان ال COP تقريبا بيزيد كمان.
5. بيـــزوّدوا الRenal blood flow ومع ذلك بيقللوا الGFR. حد فاكر التفسـير بتـــاع الthiazides انهم بيوســـعوا الشرايين لكـــن وحشـــين في الrenal impairment وقلنا فيـــه نظرية كده قلنا اللـــه أعلم إن كانت صـــح أو غلط؛ هو انت عشـــان تزوّد الRBF. تخيـــل دي الglomerulus اهيـــه وآدي الafferent وآدي ال glomerulus وآدي الefferent, انـــت عايـــز تدخّل ميّة عشـــان تعمل filtration انـــت عايز أنهي يبقى أوســـع عشـــان الضغط فيه يبقى أعلى من التـــاني؟ لازم الafferent يبقى أوســـع من الefferent عشـــان ال pressure جـــوا الglomeruli يبقى عـــالي فتطلع ميّة. مجموعـــة الACE.Is وزيها الARBs بيوسّـــعوا ال efferent أكـــتر مـــن الafferent فيخلّـــوا الضغـــط في الglomerulus أقل فيخلوا المية مـــش طالعة منه. يبقى ده تفســـير مـــع إنهـــم vasodilators إلا إنهـــم بيقللـــوا الGFR؛ because they dilate the eeferent arteriole more than the afferent.

## :Advantages of ACE.Is

1. المزايا بقى بتاعتهم مبيقللوش الCOP بل بالعكس ممكن يزودوا في حالات الHF
2. ومبيعملـــوش أوي postural hypotension. هـــو امتـــى الـــدواء يعمـــل severe postural hypotension؟ لمّـــا يكـــون venodilators لكن دول مش جامديـــن أوي كvenodilators غير في أول جرعة زي ما هنعرف المرة الجاية.
3. مبيعملـــوش reflex tachycardia لكـــن طبعـــا انتوا عشـــان تعبانين مســـألتونيش الســـؤال ده؛ هم دول

بيوطّــوا الضغط لأنهم بيوسّــعوا الشرايين أوي, طــب ليه مش بيحصــل وراهــم reflex tachycardia؟ مش هتحصــل لأن هــمّ بيinhibit الsymp. عشــان كده تقريبا مبيحصلــش معاهــم reflex tachycardia. ســؤال عــلى فكــرة common أوي في الMCQs؛ يجيبولك أدوية كلهــم vasodilators ويقــول لك كلهم بيعملوا reflex tachycardia except.

4.مبيعملوش مشكلة في الglucose ولا الlipids ولا الcholesterol ولا الuricacid.

## :Therapiuetic uses of ACE.I

### .Hypertension .1

الأدوية دي بيزوّدوا الblood pressure فبيعلّوا الضغط

### .Heart failure .2

الأدويــة دي بيــزوّدوا كفــاءة القلــب فبيعالجــوا الHF. ازّاي؟ ده من أهم الأســئلة اللي بتتســئل, يعني هل همّ بيعالجــوا الHF عــن طريــق إنهــم Direct +ve inotropic drugs؟ يعنــي هــمّ نفســهم زوّدوا ال myocardial contraction؟ بالعكــس, ده ممكــن يكونــوا بيقللوه شــوية, ولكن الميزة الــلي فيهم إنهم قللــوا الAfterload mainly, قللــوا المقاومــة فالقلــب بــدأ يطلّع دم أحســن. زي مــا اتفقنا لمــا قللنا ال preload عــن طريــق الvenodilator effectخلينــا الدم ميرجعش كتير فبكده حسّــنت كفــاءة القلب بطريق غير مباشر.

تاني حاجة إنــه بيعالج العيان الــلي عنــده secondary hyperaldosteronism, طب ليــه العيان اللي عنــده HF بيبقــى عنــده aldosterone عالي مــع إنــه معنــدوش tumor في الadrenal cortex أو حاجــة؟ لأن الــلي عنده HF معنــاه إن الCOP بتاعــه قليــل, وبالتــالي الrenal blood flow قليل, وده أكتر حاجــة تطلّع الRenin اللي آخــر المطاف ليه إنــه يطلّــع Aldosterone , فانت لما تقلل المشــكلة بتاعة القلب الRAAS شغله بدأ يقلّ فهيقل الaldosterone.

يبقى انت عندك استعمالين متوقّعين.

بــص بقــى في الكتــاب Hypertension: يعالجوا أي عيّــان عنده ضغط, بس فيــه عيّانين معيّنين بيســتفيدوا أوي مــن الــدواء ده, من ضمنهــم الناس الــلي عندهــم High Renin. لما تاخد إن شــاء اللــه باطنة هتعرف إن فيــه حاجة اســمها High Renin Hypertension. كل مشــكلة العيــان ده إن الRenin عنده عالي, وانــت عارف انــه Renin يعنــي angiotensin2 يعلّي الضغط على الآخــر. يبقى العيان ده هيســتفيد أوي لمــا تقلــل الRAAS. فيــه ناس عــلى فكــرة بتقيــش الRenin يعني انت لــو قلتــلي أعــرف ازّاي إن عنده Renin عالي فيه ناس بتقيس الRenin في البلازما بتشوف أخباره إيه.

الاســتعمال التاني للعيــان الــلي عنــده Diabetic Nephropathy؛ عيّــان عنده ضغــط وفي نفس الوقت عنــده Diabetes. إن شــاء الله لما تاخــدوا الDiabetes هتعرفوا إنه بيعمل مشــكلة اســمها #### يعني بيعمــل مشــكلة في الcapillaries, لو عملهــا في العين يعمــل retinopathy لو عملهــا في الأعصاب يعمل Neuropathy, لــو عملهــا في الكلية يعمــل Nephropathy. الدواء ده أحســن دواء يعالــج الناس اللي عندهــم hypertension & Diabetes, هو الDrug of choice؛ لأنــه هيعالج الضغط ومش هيعمل مشــكلة في الســكر نفســه, مــش هيعــلّي أو يقلّل يعنــي, وحاجــة مهمــة أوي إنه بيحمــي الكلى مــن التأثير

المُدمِّر بتاع الdiabetes.

أنـا عايزك تفكّـر معايـا كـده في الA B C D أدوية الضغط, لـو عيان جالـك وعنـده hypertension و diabetes فكّـر بقـى إيه اللي فيهـم ينفع, طبعـا خلاص انـت عرفـت إن الACE.Is صـح.. الباقين بقى أخبارهم إيه؟

هم كلهـم هيعالجوا الضغط بـس هيعملوا إيه في السـكر؟ الβ-blockers مثلا بتعمـل Hypoglycemia لأنهـم هيقفلـوا الβ2 الـلي موجـودة في الliver فيوقفـوا الglycogenolysis, مش هي دي المشـكلة , المشـكلة الأهـم إنه لما السـكر يقلّ بيتـدي الsymp. يشـتغل يحـاول يعالج نقص السـكر وينبّـه العيان إن سـكره بدأ يقلّ, حاجة اسـمها #### كانـت أهـم أعراضهـا Tachycardia and palpitation, لو انت مستخدم الβ-blockers هيدخل منك في Hypoglycemic coma.

إيـه رأيـك في الCa channel blockers؟ مش وحشـين بس هو ممكـن يقللـوا الinsulin release شوية لو بجرعات كبيرة.

طب إيه رأيك في الDiuretics , هم بيعملوا إيه؟ بيقللوا الinsulin release فبيعلّوا السكّر.

كمان بيسـتخدموا في عـلاج الضغط اللي معـاه Heart failure, اشـمعنا؟ الضغـط العالي بيخـلّي القلب عايز يضخّ دم أكتر فالعضلة تتعب.

يبقـى الكتـاب كاتبلـك التلاتـة دول بـس كاتـب بعدهـم Not effective in primary hyperaldosteronism. يعنـي إيه؟ يعني عيـان عنـده tumor أو hyperplasia في الadrenal cortex بيخليـه يطلـع aldosterone كتـير فبيحـوّش ميـة وملـح, العـلاج بتاعـه Aldosterone antagonist زي الEplerenone, اشـمعنا؟ عشـان الspironolactone ده steroid ممكن يعمل مشـاكل كتير في الرجالـة بالـذات زي الGynecomastia وimpotence. لكـن الeplerenone مش steroid.

### 3. Under trial in Myocardial infarction.

هـو خـلاص بقـى proofed, العيـان اللي عنـده MI بعد مـا ربنـا يكرمه ويعـدي منها ياخـد ACE.I لأنهم زي ما اتفقنـا بيعملوا action بيكـونprotective أوي عالقلب إنهم يقللـوا الremodeling يقل الdestructive effect بتاع الRenin على القلب.

دلوقتـي اللي عندهـم diabetes بقـوا بيدوهم ACE.Is حتى لـو معندهمش ضغط, الهدف منـه إني أمنه ال effect بتـاع الdiabetes عـلى الkidney الـلي هـو diabeteic nephropathy, بنديـه بجرعة صغيرة.

## Side effects

### 1. Dry irritant cough.

وسـبب الكحة هنا الinflammation وسـبب الinflammation هو إنها منعت تكسـير الkinins زي الbradykinin فبيحصل لهم accumulation والkinins دي نفسها بتزوّد تكوين الPGs.

كتاب القسـم كاتـب treat by NSAID زي الaspirin ليه إيـه الفكرة؟ عارف انت لـو جالك مريض ضغط بتديلـه ACE.I وقاللـك انـا عندي كحة لو إديتـه كل أدويـة الكُحة اللي في العـالم عمرها ما هتخـف؛ لازم تدي حاجـة anti inflammatory. الهـدف بقى سـاعتها لمـا أدي anti inflammatory إني أمنه تكوين ال

kinins والPGs. حـد عنده حل تاني؟ وقّـف الACE.Isوإدي ARBs هل دول بيعلّوا الkinins؟ لأ لأنهم بيشتغلوا على الreceptor نفسه مش على الenzyme.

أحد أساتذتنا د. عبد الرحمن النجار مرة كان بيسأل طالب سؤال: امتى الأسبرين يعمل Asthma وإمتى يعالج الكُحّة اللي ممكن نقول عليها asthma ساعات بيسمّوها Aspirin releaved asthma؟ هو ازاي يعمل asthma خدناها في الautacoids إنه يمنع سكة الCOX فيخلي الarachidonic acid يعمل leukotriens فيعمل asthma, لكن العيان ده يستفيد لو أخد أسبرين لانه هيمنع ال formation of bradykinin.

## 2. First dose hypotension.

قبل ما نتكلم عليه عايزك تفكرني بدواء أخدناه في الA.N.S أول ما بياخده العيان بيعمل severe hypotension؟ صح selective α1 blockers. كنت ازاي بتحلها؟ كان 2 precautions: ابدأ بجرعة صغيرة أوي, واديهاله قبل النوم. نفس الكلام هنا العيان لما بياخد أول جرعة من الدواء ده بيجيله severe hypotension فنعمل نفس الكلام بندي جرعة صغيرة أوي at bed time,هي الجرعة الصغيرة دي ليها هدف تاني هقولهولك في آخر الadverse effects. كتاب القسم كاتب إنها هتبان أوي لما يكون العيان بياخد diuretics (K sparing drugs). فبيكون عندهم Na depletion فبالتالي الblood volume بيكون قليل فالضغط بيقلّ, فالحل بيكون إني أوقف الdiuretics كام يوم عشان ميحصلش severe hypotension. لو حصلت في عيان حلها سهل أوي, إديله محلول ملح saline يبقى كده هتصلح مشكلة الhyponatremia والhypovolemia.

## 3. Hyperkalemia.

إيه سببها؟ لأنه مفيش aldosterone انت لما وقفت تصنيع الangiotensis2 كان هو اللي بيطلع aldosterone فكده بدأ يقلّ فالصوديوم والمية بدؤوا ينزلوا في الurine والبوتاسيوم ابتدا يبقى retained في الدم. يبقى ده مينفعش في أنهي عيانين؟ اللي عندهم renal impaierment اللي عندهم severe renal insufficiency. وإيه كمان؟ مع أي دواء تاني بيعلّي البوتاسيوم زي الK sparing diuretics زي الspironolactone والβ-blockers والNSAID.

## 4. Renal failure in case of Bilateral renal artery stenosis.

ده عيان عنده الrenal artery في الناحيتين ضيق, لو إديته ACE.Is اتفقنا انهم بيعملوا إيه في الكلى؟ بتوسّع الefferent arteriole أكتر من الafferent فبتقلل الfiltration, فده عيّان الكليتين بتوعه متلصمين لو إديته ACEI هتدخله في acute fatal renal failure. عشان كده ممنوع تماما إني أديهم للعيان ده. طب سؤال؛ تعرف ازاي؟ العيان لما بيجيلنا عنده hypertension لازم نعرف هو 1ry ولا 2ry بالذات لو جالنا في سن صغير, هو معظم العيانين عندهم إيه؟ عندهم 1ry حوالي 90% منهم من غير سبب, بس فيه منهم عندهم 2ry فلازم أدور على السبب؛ ممكن يكون renal ممكن يكون renovascular. يكون عنده bilateral renal artery stenosis. تعمل له أشعة تشوف الشرايين في الكلى, لو لقيتهم ضيقين على الناحيتين إوعى تدي ACEI.

## 5. Pregnancy.

زي ما قلنا المرة اللي فاتت مش حلو في الحمل حتى في أول 3 شهور (مش مكتوبة في الكتاب انا عارف

لكـن قريتهـا في مراجع كبـيرة) لو اتاخد في أول 3 شـهور ممكـن يعمـل fetotoxicity يعملوا تشـوّهات في الجنين.

في الـ2nd and 3rd primester برضـه بيعملوا مشـاكل, يعملوا حاجة اسـمها fetal hypotension, يقللوا الضغـط أوي بتاع الـfetus , يعملوا renal failure ويقللـوا الـvolume بتاع الـamniotic fluid ويعمل malformation ويعمل حاجة اسـمها fetal-renal hypoplasia يقللـوا أوي النمو بتاع الكلية بتاعة الـfetus. يبقى كل دي مشاكل تخلي الدواء ده ممنوع تماما في الحوامل.

### 6. Proteinuria.

يعنـي ينزل بروتـين في الـurine, انهـي بروتين اللي بينـزل؟ الـAlbumin وسـببها إنه ممكـن يكون حصلت مشـاكل في الكليـة نتيجة انـه بيوسّـع الـefferent أكتر مـن الـafferent. دي عشـان تبقى دكتور شـاطر اطلب من العيـان urine analysis باسـتمرار لو لقيـت الـalbumin بيزيـد في الـurine يبقى ده عنده renal impairment يبقى لازم توقف الـACE.I على طول.

### 7. Neutropenia.

يعنـي Bone marrow depression يقلل الـneutrophils, العيان هيشـتكي مـن إيه؟ fever مش شرط حـرارة عاليـة أوي, تـاني حاجـة Sore throat؛ يعنـي إيـه دي؟ يعني حرقـان في زوره, بـدأ يحصل infection. لـو جالـك عيّان بياخد الـدواء ده وقاللـك زوري بيحرقني متقوللوش انا كـمان صحيت لقيت زوري بيحرقنـي :v لأ هـو بيقوللـك انه عنـده Nuetropenia بس بشـكل غير مبـاشر. هتعمل له إيه سـاعتها؟ Blood count هـو المفـروض تعمل له كل شـهر وتقارن, لو لقيـت الـneutrophils عمالـة تقل يبقى فيه مشكلة bone marrow depression.

### 8. Dysgeusia.

أو abnormal taste sensation. إيـه رأيـك في العيب ده حاجة خطيرة ولّا حاجـة أي كلام؟ حاجة أي كلام بالنسـبة لـك لكن بالنسـبة للعيـان هيكره الـدواء لأنه لـما بييجي يـاكل أي حاجـة مبيسـتطعمهاش, دي من الحاجات الـلي بتقلـل أوي الـcompliance لـلـACEI , هتلاقي العيـان يبطل ياخد الـدواء وضغطه عمّال يزيـد ولـما تسـأله ويقـرّ ويعـترف إنه بطـل ياخـد الـدواء هيقوللـك أصلـه طعمه مـر وبطلـت آخده , فمتستهونش بيها.

### 9. Allergic manifestations.

ده العيـب الأخـير إن الدواء فيـه SH group بيسـموه (S-H containing ACEI), بيعمل مشـاكل زي الـallergy والـangioedema. أعرفهـا ازاي؟ لـما ياخـد الدواء هيجيله حساسـية , سـهلة أوي. طيب أعمل إيـه؟ أديلـه في الأول جرعـة صغـيرة (خصوصـا مـن الـCaptopril) منهـا عشـان أمنـع الـfirst dose hypotension وكـمان كـ test dose اختبار للحساسـية, لما أبدأ بربـع قرص فالعيان يجيلـه allergy فمينفعش طبعا أدديله قرص كامل والعيان عنده حساسية منه.

### Contraindications of ACE.Is

سيادتك بقى زوّدها عندك, وانا مش هقولهم بقى. مين العيان اللي مينفعش أبدا أديله ACE.Is؟

### 1. العيان اللي عنده Bilateral renal artery tenosis.

2. كمان الpregnancy.

لو الاتنين دول تبقى انت صح بس فيه حوالي 3 كمان عشان تبقى في الأمان يعني:

3.العيان اللي عنده Hyperkalemia.

4. Allergy.

5. Asthmatic patients

مينفعش أديله دواء بيعمل inflammation.

بمناسبة الbronchial asthmaاحنا عايزين طلبة سنة تالتة دول يطلعوا فاهمين؛ لو عيان عنده Asthma وHypertension فكّر معايا بقى ياخد إيه في علاج الضغط؟ A ولّا B ولّا C ولّا D؟

أحسن حاجة Cاللي هم Ca channel blockers. اشمعنا؟

لأن هم نفسهم هيعملوا bronchodilataion, ولو معملوش مش هيعملوا bronchospasm ولا dry cough.

مين تاني مش هيؤذيه؟ Diuertics, هيعالج الضغط من غير ما يعمل مشكلة في الbronchi.

مين اللي هيؤذيه؟ β-blockers ممنوعة تماما, مين بالذات؟ الNon-selective. طب الcardio selective؟ ماشي الحال بس لازم أتابع العيان لأن العملية مفيهاش absolute selectivity.

مين ممنوع بقى غيرهم؟ ACE.Is. طيب إيه رأيك في الARBs؟ ينفعوا لأنهم مش بيعملوا accumulation of Bradykinin.

## Drug interactions of ACE.Is

### 1. العيان اللي بياخد ACEI ومعاه Na depleting diuretic مُعرّض أول مرة إنه يجيله postural hypotension.

هل معنى كده إنه ممنوع thiazide مع ACEI؟ هو من الكلام ده يبان انهم ممنوعين لكنهم مش ممنوعين, هو المفروض قبل ما أديله ACEI أوقف الthiazide كام يوم عشان العيان ميبقاش Na depleting. طب إيه رأيك في الاتنين مع بعض؟ لو إديت العيان captoproil اللي هو أشهر ACEI مع thiazide حلو ولّا وحش؟ لو العيان معندوش Na depleting حلو جدا لأنه الاتنين مع بعض هيقللوا الضغط Synergetic effect. وإيه كمان؟ ده لوحده بيعمل hyperkalema وده لوحده بيعمل hypokalemia فالاتنين مع بعض يحلوا المشكلة دي, هديك مثال: فيه دواء في السوق اسمه Capozide, إيه الدواء ده؟ Capo يعني captopril و zide يعني thiazide طيب ليه محطوطين مع بعض؟ عشان يزودوا الcompliance دواء بيعالج الضغط وبيمنع الhyperkalemia وال hypokalemia. يبقى فيه وجهات نظر, thiazide مع ACEI صح بس إوعى يكون العيان ده أصلا Na or volume depleted.

### 2. لو معاه K sparing diuretic مثلا captopril مع spirolactone, غلط لأن الاتنين بيعملوا Hyperkalemia.

3.NSAID فيها حاجة حلوة وحاجة وحشة؛ الحاجة الحلوة انهم يمنعوا الكحة مش احنا كنا بناخدهم عشان الDry cough؟

الحاجة الوحشة إنهم يقللوا الDilator effect.

مش أصــلا من ضمن طــرق الdilatation معتمد عــلى bradykinin وPGs؟ فممكن الــدواء ده ميكونش effective أوي كـAnti hypertensive لكن في نفس الوقت ينفعوني لو كان عندي Dry cough.

### 4. Antacids dscrease Oral absorption of ACE.Is.

الكلام اللي جاي بقى شوية حفظ.

### Members of ACE.Is

### * SH containing.

أشهرهم الCaptopril.

### * Non SH containing.

فيــه منهــم drugالــلي هــو Lisinopril, وفيــه Prodrug الــلي هــو Enalapril. Drug يعني إيه؟ active بيشــتغل عــلى طــول إنمــا prodrug يعني لازم يحصــل لــه activation ويتحــول لـactive metabolite.

Captopril ده Well absorbed orally لكنــه مــن أكــتر الأدويــة الــلي بتتأثــر بالأكل.. عشــان كده مكتوبلــك انه يتاخــد hours before meal 1-2, مبيعديش أوي BBB يعني ملــوش تأثير على الCNS, ال fate بتاعــه يمكــن 50% منــه أو أكتر في بعــض الكتــب بيحصــل لــه metabolism في الliver والباقي 50% بينزل unchanged in urine.

بمــا إنه بيحصل لــه metabolism فهــو short acting بيتاخــد Twice or thrice per day, مش حلو أوي طبعا عشان الcompliance.

أعراضه الجانبية أكتر من الباقيين يعني الallergyمثلا دي معروف أوي زي الangioedema.

ال Non SH-containing فيهم 3 مزايا عن الSH containing :

- أقل في الأعراض الجانبية زي الangioedema.

0الT ½بتاعتهم أطول ممكن يتاخدوا مرة واحدة في اليوم.

-better absorbed مبيتأثــروش أو بيقــل امتصاصهــم بــالأكل, وعــلى فكــرة ممكــن يتأثــر برضــه بال antacids لكن الأكل مبأثرش عليهم أوي

### Names of the drugs

هقوللــك نصيحة كده وإن شــاء اللــه تطلع صــح؛ إنــت هتحفــظ الCaptopril طبعا عشــان مختلف, وال Lisinopril ده هتعــرف عنــه كلمتين صغيريــن أوي: إنه مفيهــوش SH وانه كــمان active drug. مكتوب جنبــه كلمة كده إنــه Not metabolized أمال بيروح فــين؟ بينــزل unchanged في الurine. ومادام مش بيحصل لــه metabolism يبقى الT½ بتاعتــه أطول فممكن يتاخد OD يعنــي once a day تمشي كده :V هي أصلا كلمة لاتيني معناها مرة واحدة في اليوم.

الباقيــين بقــى كلهــم بريــلّات :D كلهــم آخرهــم Pril هتتحــول لـactive metabolite يعنــي كلهــم prodrugs. والactive drug هيبقــى آخــره Prilat زي مثــلا:*Enlapril: prodrug →active Enlaprilat.

أصــل مفيــش حــد في الفارمــا هييجــي يقول لك ســمعلي هــم بــس في الMCQs, هييجــي يقول لــك مثلا Preidopril هل ده active ولا prodrug؟ هل ده SH containing ولا Non SH ؟ كلام بسيط .

اللي عايز يعرف الEnalaprilat بيتاخد IV في حالات الemergency hypertension.

فيــه واحــد بقــى انــا مقولتــوش Fusinopril, خد بالــك منه لأنه جــه قبــل كــده في الMCQ. ده برضه prodrug هيعــدي عــلى الliver هيتحــول لactive metabolite الباقيــين كلهم بيروحــوا فين بعد ال activation؟ بتنــزل في الurine. ده الوحيــد اللي بينــزل في الbile وليــس في الurine, فرقت معاك إيه؟ إني أقدر أديه في الناس اللي عندهم renal impairement مش محتاج اني أظبط الجرعة.

## (Angiotensin receptor blockers (ARBs

المجموعــة الأخــيرة في الanti-hypertensives, أســاميها مــش محتاجة حفــظ خالــص؛ أي حاجة آخرها sartan تبقى تبعهم, طبعا أشهرهم Losartan, طبعا مش مهم أسامي تجارية ولا جُرعات.

اللي مكتوب عندنا بقى معلومات مهمة في المجموعة دي:

### .Non-peptides .1

هــو ليه كاتــب المعلومــة دي؟ لأنهــم effective orally لأنهــم لو كانــوا peptides مكانــوش هينفعوا لأنهم كانوا هيتكسروا في الGIT.

### .They compete with angio II for AT1-receptors .2

بيمنعوا شغل الangiotensin2 فبيعملوا عكس الeffect بالظبط they are pure antagonists.

اللي هيذاكــر الACEI نفس الــكلام هتلاقيه مكتوب مــع الARBs, ما عــدا حاجة واحدة: مــش بيعملوا Dry cough. ملهومش علاقة بالenzyme وبالتالي they not accumulate bradykinin.

### :Metabolic action .3

هم ليهم مزايا اللي هي نفس عيوب الdiuretics:

-الthiazide والloopكانــوا بيعملــوا Hyperuricemia, دول ليهــم action اســمه Uricosuric, بيزودوا الexcretion of uric acid in urine.

-الthiazide والloop كانــوا بيعملــوا hyperglycemia دول مش بيعملوا والمفروض انهم بيقللوا شــوية الblood glucose, مكتــوب Ameliorate hyperglycemia induced by diuretics, يعني يخفِّف أو يقلِّل.

بمناسبة اللغة أي حد يقابله كلمة ميعرفهاش في الامتحان ميتكسفش إنه يسأل.

### :Therapeutic uses .4

*في الHypertension خصوصا في الhigh Renin, HF, and diabetic patients.

*HF هيحسنوا أداء القلب من غير ما يأثروا على القلب مباشرة.

*بعد الacute MI الهدف منهم: حماية عشان أمنع الremodeling.

*الDiabetes حتى لو مفيش ضغط لأنهم protective against diabetic nephropathy.

### :Side effects .5

هي نفسها بتاعة الACE.I ماعدا الDry cough.

ال Contraindications مــش مكتوبة بــس خلينا نقولها: هي هي زي الACE.Is مــا عدا الbronchial asthma.

## Saralasin

ده آخــر دواء معانــا النهــاردة وده أول ARB تم اختراعه, المشــكلة الأولى فيه إنــه peptide فمينفعش يتاخد oral بيتاخد IV.

المشــكلة الأهم إنــه partial agonist عــلى الAT1 receptor, هيعمــل إيه؟ يبقى الأول هيشــتغل ك agonist فيعــلي الضغــط, بعد كده هيبتدي يشــتغل كblocker فيعالــج الضغط, طبعا كونــه يعلي الضغط دي ممكــن تعمــل للعيــان مشــاكل زي الcerebral hemorrhage. عشــان كده تقريبا مش بيســتخدم clinically دلوقتي.

المجموعة الأخيرة في علاج ال hypertension:

## vasodilators*

بيتقسموا لمجموعتين:

### 1. Direct:

بنقسم إلى:

-venodilators: زي الNitrates & Nitrites. وانظــر ال angina. هــو مين فيهم اللي بيســتعملوا في عــلاج ال angina؟ ال nitrates لأن ال nitrites بيعملوا مشــكلة اســمها Methemoglobinemia بيــزودوا الhypoxia. طب ال orgainc ولا ال inorganic nitrates؟ ال organic. ليه؟ كتاب القســم كان كاتب inorganic are inactive وحاططلك خط تحت In وIn فمبيشتغلوش.

-arteriodilatation زي الHydralazin.

- Mixed dilators بتوســع الveins والarteries زي الNa nitroprusside. بالمناســبة هــم ال nitratesدول veno ولّا arterio؟ الاتنين لكنهم mainly veno وبيوســعوا normal أكتر ما بيوســعوا ال atherosclerotic.

### 2. Others.